



Neue Aspekte in der medikamentösen Schmerztherapie

Tumorschmerzen können und müssen behandelt werden

MARIA PIRIBAUER, SUSANNE STEVENS, MARIANNE KLOKE

Noch immer gibt es eine Reihe von Tumorpatienten, deren Schmerzen nicht adäquat behandelt sind. Dabei steht in der Schmerztherapie von Krebspatienten eine Vielzahl von Optionen zur Verfügung, die eine individuelle Behandlung erlauben und dem Betroffenen eine schmerzfreie oder doch zumindest schmerzarme Lebensführung ermöglichen.



Foto: PixelQuelle.de

Opioide sind auch heute noch ein zentraler Bestandteil der Therapie von Tumorschmerzen – allerdings in modernen Formulierungen.

Bereits 1986 wurden von der Weltgesundheitsorganisation Leitlinien zur Tumorschmerztherapie publiziert [WHO 1986]. Die zweite nur wenig modifizierte Auflage erschien 1996 [WHO 1996]. Diese Leitlinien waren auf Basis der profunden klinischen Erfahrung weniger Ärzte – mit besonderem Blick auf die eingeschränkte Verfügbarkeit von Opioiden in den Entwicklungsländern – verfasst worden. Ihr mittlerweile in zahlreichen Studien bewiesener hoher Effektivitätsgrad von > 90% und das brillante didaktische

Konzept haben zu einer weltweiten Verbreiterung dieser Leitlinien geführt [Grond 1991; Zech 1995; EAPC 1996; EAPC 2001]. So gehören die Inhalte der Tumorschmerzleitlinien heute zum Basiswissen eines jeden Arztes. 2006 benennt die WHO folgende Schlüssel-Prinzipien zur Tumorschmerztherapie [WHO 2001]:

1. Tumorschmerz kann und muss behandelt werden.
2. Evaluierung und Behandlung von Tumorschmerzen wird am besten in einem Team erreicht.

3. Der erste Schritt ist eine detaillierte Schmerzanamnese und eine genaue körperliche Untersuchung des Patienten. Zu ermitteln ist, ob
 - ▶ der Schmerz durch den Tumor selbst oder eine Tumorthherapie verursacht wird, ein Zusammenhang mit der Tumorerkrankung besteht oder eine andere Funktionsstörung zugrunde liegt.
 - ▶ der Schmerz Teil eines spezifischen Syndroms ist.
 - ▶ der Schmerz nozizeptiv, neuropatisch oder gemischt nozizeptiv und neuropatisch ist.
4. Die Behandlung beginnt mit der Erläuterung und Kombination von körperlichen und psychischen Zugängen und mit dem Einsatz medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie.
5. Es ist sinnvoll, sich in einer spezifischen Reihenfolge Ziele zu setzen, wie:
 - ▶ schmerzfreie Nachtruhe,
 - ▶ weitgehende Schmerzfreiheit in Ruhe,
 - ▶ Schmerzfreiheit des Patienten bei Bewegung.
6. Gewöhnlich erreicht man durch Analgetika eine adäquate Linderung der Tumorschmerzen. Voraussetzung ist, dass das richtige Medikament in der richtigen Dosis und in den richtigen Zeitintervallen verabreicht wurde.
7. Die orale Verabreichung ist die bevorzugte Applikation für alle Analgetika und Ko-Analgetika.
8. Medikamente werden entsprechend ihrer Wirkdauer, d.h. zu regulären Zeitintervallen und nicht bei Bedarf (Schmerzprävention) verabreicht.
9. Die Medikation wird stufenweise aufgebaut:
 - ▶ Stufe I: Nicht-Opioide (Metamizol, Nicht-steroidale Antirheumatika)

- ▶ Stufe II: Nicht-Opioide + schwaches Opioide (Dihydrocodein, Tramadol, Tilidin/ Naloxon)
 - ▶ Stufe III: Nicht-Opioide + starkes Opioide (Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Oxycodon, L-Methadon, Buprenorphin)
10. Adjuvantien zur Nebenwirkungsprophylaxe und um Ko-Analgetika entsprechend dem Schmerztyp können in jeder in jeder Stufe ergänzt werden.
 11. Die richtige Dosis des Analgetikum muss individuell ermittelt werden: die richtige Dosis des Schmerzmedikamentes ist die Dosis, die zu einer adäquaten Schmerzlinderung führt. Die orale Morphindosis reicht von wenig, z. B. 5 mg, bis zu mehr als 1.000 mg.
 12. Wirkung und Nebenwirkung müssen sorgfältig erfasst werden, um sicherzustellen, dass der Patient maximales Benefit mit einem Minimum an Nebenwirkungen hat.

Einige Punkte der vielfach validierten Leitlinien stehen derzeit jedoch zur Diskussion. So ist umstritten, ob bei starken Schmerzen und vermutlich hohem und rasch steigendem Opioidbedarf eine primäre Einstellung auf starke Opioide erfolgen darf [Marinangeli 2004].

Die Frage nach der besseren Verträglichkeit äquianalgetischer Dosen

starker und schwacher Opioide wird widersprüchlich beantwortet [Mercandante 1998]. Als weitgehend unbelegt muss auch die Überlegenheit nichtsteroidaler Antirheumatika im Vergleich zu schwachen Opioiden bei Knochenschmerzen angesehen werden [Eisenberg 1994].

Nicht-Opioideanalgetika

Alle Substanzen dieser Stufe wirken antipyretisch. Ihr Einsatz birgt deshalb die Gefahr, Infektionen verzögert zu erkennen, besonders bei immunsupprimierten Patienten.

Nichtsteroidale Antirheumatika sind keineswegs harmlose Medikamente. Neben der bekannten gastrointestinalen darf die renale Toxizität nicht außer Acht gelassen werden. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung, antihypertensiver oder diuretischer Medikation, Exsikkose oder auch nur höherem Alter. Letzteres stellt auch einen Risikofaktor für das Auftreten zentralnervöser Symptome bis hin zum Delir dar.

Paracetamol hat eine geringe analgetische Potenz; es geht Interaktionen mit zahlreichen palliativmedizinisch relevanten Substanzen ein.

Metamizol – oral, rektal und intravenös verfügbar – hat eine gute analgetische Potenz. Nachteilig ist seine kurze Wirkdauer von 4 h. In sehr seltenen Fäl-

len kann eine allergisch-toxische Agranulozytose auftreten.

Opioideanalgetika

Opioide sind in der Therapie tumorbedingter Schmerzen unverzichtbar. Sie weisen keine Organtoxizität auf. Immer besseres Wissen um die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen sowie um den Einfluss genetischer Variablen auf Verträglichkeit und Wirksamkeit von Opioiden haben zu der Einsicht geführt, dass Morphin zwar die Referenzsubstanz ist, aber dass im klinischen Alltag doch mehr als ein Opioide gebraucht wird. Gründe für einen Opioidewechsel sind unzureichende Analgesie trotz erheblicher Dosissteigerung oder intolerable Nebenwirkungen.

Besonders bei langfristiger und/oder höchstdosierter Opioide Therapie kann sich eine opioideinduzierte Hyperalgesie ausbilden (mehr Opioide macht mehr Schmerzen). Ihr liegt ein komplexer Sensibilisierungsvorgang zugrunde, in dem NMDA- und GABA-Rezeptoren eine wichtige Rolle spielen. Inwieweit hier der Zugabe von modulierenden Substanzen (z. B. Ketamin, Clonidin) eine größere therapeutische Bedeutung als einem Opioidewechsel oder in seltenen Einzelfällen vielleicht sogar einer Opioidekombinationstherapie zukommt, ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Tabelle 1

Opioide: Wirkdauer und Einsatz bei eingeschränkter Organfunktion

Substanz	Zubereitungsform	Einzeldosis	Wirkdauer	Leberinsuffizienz	Niereninsuffizienz
Codein	Kombinationen	30 – 90 mg	4 h	∅	↓
Dihydrocodein ret.	retard Tbl	60 – (180) mg	8 – 12 h	↔	↓
Tramadol ret.	retard Tbl, Kps	100 – 300 mg	8 – 12 h	↔	↓
Tilidin/Naloxon ret.	Kps	100 – 200 mg	8 – 12 h	∅	↔
Morphin	s.Tab.	s. Tab.	s. Tab.	↓ (bei p.o.)	∅
Hydromorphon	normal	ab 1,3 mg	4 h	↓ (bei p.o.)	(↓)
	retard	ab 4 mg	12 h		
	s.c. / i.v.	ab 1 mg	4 h		
Fentanyl	transdermal	ab 12 µg/h	(48) – 72 h	↔	↔
	s.c. / i.v.	ab 0,01 mg	60 min		
Oxycodon	retard	ab 10 mg	12 h	↓	↓
L-Methadon	p.o.	ab 2 mg	8 – 12h	↔	↔
	i.v. / (s.c.)	ab 1,5 mg			
Buprenorphin *	s.l.	0,2 mg	6 – 8 h	↔	↔
	transdermal	ab 35 µg/h	72 h		

↔ klinisch nicht relevant; ↓ Dosis-/Dosisintervallanpassung erforderlich; ∅ bei deutlicher Insuffizienz alternatives Opioide wählen



Tabelle 2

Umrechnungsfaktoren bei Wechsel von Morphin auf ein anderes Opioid.*

Ausgangsopioid	Faktor *	Zielopioid
Morphin p.o.	0,5 0,13–0,2 0,01 0,3** 0,03	Oxycodon p.o. Hydromorphon p.o. Fentanyl transdermal*** L-Methadon p.o. Buprenorphin s.l.
Oxycodon p.o. Hydromorphon p.o. Fentanyl transdermal*** L-Methadon p.o. Buprenorphin s.l.	2 5–7,5 100 3** 30 40	Morphin p.o.

* Die hier angegebenen Werte sind nur Näherungswerte. Bei Wechsel des Opioids wird die rechnerisch ermittelte Dosis um 30 bis 50% reduziert und dann eine erneute Dosisfindung vorgenommen.

** die Dosis von L-Methadon muss individuell gefunden werden.

*** eine transdermale Freisetzung von 25µg/h entspricht 60 bis 90mg p.o. Morphin /d.

Schwache Opiode (Stufe II nach WHO)

Gemeinsames Kennzeichen der Substanzen dieser Gruppe (Codein, Dihydrocodein, Tilidin, Tramadol) ist die Existenz einer Höchstdosis. Die äquianalgetische Potenz der schwachen Opiode beträgt 1/5–1/10 der äquianalgetischen Potenz von oralem Morphin; somit gibt es einen Überlappungsbereich äquipotenter Dosierungen von starken und schwachen Opioiden (Beispiel: 30 mg Morphin p.o./d sind gleichwertig 150 bis 300 mg Tramadol oder Tilidin/d). Von daher darf in Abhängigkeit von der Schmerzsituation und der Erfahrung des Behandlers Einzelfällen diese Stufe übersprungen werden.

Starke Opiode (Stufe III nach WHO)

Aus ökonomischen, historischen und praktischen Gründen ist Morphin weiterhin Erstlinien- und Referenzsubstanz. Es ist kommerziell in allen denkbaren Applikationsformen und galenischen Zubereitungen verfügbar. Hauptproblem sind die zwei renal eliminationspflichtigen Morphin-Metaboliten. Bei Niereninsuffizienz kann sich das im Vergleich zur Muttersubstanz potentere 6-Glucuronid mit zeitlicher Verzögerung im Liquor anreichern. Der Metabolit 3-Glucuronid kann zentral exzitatorisch und opioidantagonistisch wirken. Die Anwendung von Morphin ist deshalb bei Niereninsuffizienz nicht empfehlenswert. Bei Leberinsuffizienz ist die orale Biover-

fügarkeit von Morphin (normal 30%) durch herabgesetzte Metabolisierung/Glucuronidierung und herabgesetzten First-pass-Effekt deutlich gesteigert. Die Bedeutung von Leber- und Nierenfunktionseinbußen hängen vom Ausmaß der Organschädigung, aber auch vom Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Bei allen Substanzen mit hoher First-pass-Elimination (z.B. Morphin und Hydromorphon) steigt die orale Bioverfügbarkeit bei Leberinsuffizienz u. U. deutlich an (Tabelle 1).

Nach heutigem Wissensstand sind alle Opiode der Stufe III bei normaler Organfunktion gleich wirksam und gleich verträglich. Bei insuffizienter Analgesie trotz rascher Dosissteigerung und/oder intolerablen Nebenwirkungen trotz adäquater Nebenwirkungsprophylaxe ist die Indikation zum Opioidwechsel gegeben.

— Opioidwechsel

Die aus Vergleichstudien extrahierten Äquivalenzdosen der Opiode sind Näherungswerte, die im Einzelfall deutlich unter- oder überschritten werden können (Tabelle 2). Beim Wechsel sollte deshalb die rechnerisch ermittelte Dosis um 30 bis 50% gesenkt und auf Einzeldosen entsprechend der Wirkdauer der neuen Substanz aufgeteilt werden. Die erforderliche Dosis muss dann möglichst mit normal freisetzenden Zubereitungen des Wechselopioids neu titriert werden.

Die Wahl der Wechselopioids kann sich derzeit nur an den Daten zur Indi-

Ko-Analgetika mit Dosierungsangaben, Wirkdauer, Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen

Gruppe	Substanz	Einzel-dosis	Wirkdauer	Wichtige NW	Vorsicht
Antidepressiva (dysästhetischer) neuropathischer Schmerz	Amitriptyllin Doxepin	25–75 mg selten > 150	zur Nacht	Sedierung, Mundtrockenheit, Orthostatische Dysregulation, Senkung der Krampfschwelle	höherem Alter, Prostatahypertrophie, Herzrhythmusstörungen, Wirkverstärkung anticholinergischer Substanzen (Antihistaminika, Antiparkinsonmittel, Neuroleptika)
	Imipramin	10–25 mg selten > 75	Eher morgens		
Antikonvulsiva* (parosymlaler) neuropathischer Schmerz langsame Aufdosierung erforderlich	Carbamazepin	100–300 mg	Ret. 12 h	Sedierung, Schläfrigkeit, Ataxie, Verwirrtheit, Leberfunktionsstörung, Blutbildveränderungen, Schwindel, Ataxie	Leber-/Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Blutbildveränderungen, viele relevante Interaktionen
	Phenytoin	100 mg	8–12 h		
	Gabapentin	300–800 mg	6–8 h	Sedierung, Schläfrigkeit, Ataxie, Ödembildung	Anpassung an Nierenfunktion erforderlich, keine Interaktionen, keine Kontraindikationen
	Pregabalin	75–150 mg	12 h		
	Clonazepam	0,5–1 mg	12 h	alle benzodiazepintypischen Wirkungen, Sedierung,	Verstärkung der sedierenden und atemdepressiven Wirkung von Opioiden
Kortikosteroide antiphlogistisch antiödematös (antiemetisch)	Dexamethason Prednison Kortison u.a. Derivate	absteigende Dosierung	möglichst niedrigere Abenddosis	sind in der Palliativsituation meist vernachlässigbar	Diabetes mell.; gleichzeitige Gabe von NSAID, Digitalis, Saluretika, Cumarinen
Myotonolytica Schmerzhafte Muskelpastik	Baclofen	ab 5 mg	8–12 h	Sedierung	Nur noch geringer Restfunktion der Muskeln
Muskelrelaxantien Myogelosen	Tetrazepam	Ab 25 mg	8–12 h	Alle benzodiazepintypischen Wirkungen, Sedierung	Verstärkung der sedierenden und atemdepressiven Opioidwirkung
Bisphosphonate	Verschiedene			Alle Bisphosphonate ab der 3. Generation wirken analgetisch bei Knochenschmerzen	Niereninsuffizienz

kationsbegrenzung bei Organfunktionseinbußen und auf die klinische Evidenz der Überlegenheit einzelner Substanzen bei neuropathischen Schmerzen orientieren. Dennoch sind 70% aller Wechsel erfolgreich. Bei transdermalen Systemen („Schmerzplaster“) sind lange An- und Abflutzeiten sowie ehemalige Strahlenfelder, Veränderungen der Körpertemperatur, Schwitzen und die Hautbeschaffenheit zu beachten.

Druchbruchschmerzen

Druchbruchschmerzen, definiert als unter ansonsten suffizienter Analgesie auftretende Schmerzen, können sowohl bewegungsinduziert – dann zumeist nozizipetiver Schmerztyp – als auch paroxysmal – dann zumeist neuropathischer Schmerztyp – auftreten. Während sich bewegungsinduzierter Schmerz zumeist mit Antikonvulsiva gut einstellen lässt, erfordert der bewegungsabhängige Durch-

bruchschmerz die zusätzliche Gabe einer normal freisetzen Zubereitung eines Opioids. Als Orientierung für die Dosierung der Bedarfsmedikation gilt:

**Tagesdosis Retard-Opioid : 6 =
Einzel-dosis Bedarfsmedikation**

Gerade bei Instabilität des Skelettsystems sind für eine schmerzarme Mobilisierung erforderlichen Dosen so hoch, dass diese oft trotz der Verordnung von Orthesen und anderen Hilfsmitteln nicht gelingt.

Wechsel des Applikationsweges

Bei Schluckunfähigkeit oder schweren Resorptionsstörungen stehen als nicht-invasive Applikationswege der rektale oder der transdermale zur Verfügung. Die rektale Applikation wird zumeist nur kurzfristig gut akzeptiert; bei transdermalen Systemen muss deren

Trägheit beachtet werden. Ist ein stabiler venöser Dauerzugang (z. B. Port) vorhanden, kann dieser auch im ambulanten Bereich zur Schmerztherapie (z. B. mittels PCA-Pumpe) verwendet werden. Fast alle Substanzen können auch subkutan verabreicht werden, kleinkalibrige Venenverweil-, Butterfly- oder auch Spezialkanülen können – sofern mit einem Transparentverband fixiert – mehrere Tage belassen werden. Die transparente Fixierung erlaubt eine gute Beobachtung der Einstichstelle. Sofern die analgetisch effektive Substanz nicht parenteral oder subkutan verabreichbar ist (z. B. Gabapentin, Carbamazepin oder Dexamethason; Clonazepam ist s.c. nicht zugelassen aber möglich), ist nach Alternativen zu suchen. Auch auf mögliche Entzugserscheinungen ist sorgfältig zu achten. Wird der Applikationsweg gewechselt, müssen natürlich auch die jeweiligen Bioverfügbarkeiten

sowie ihre Modifikationen durch Organfunktionseinbußen berücksichtigt werden.

Ko-Analgetika in Abhängigkeit vom Schmerztyp

Ko-Analgetika sind Substanzen, die bei definierten Schmerzarten in Abhängigkeit von der jeweiligen Pathophysiologie gelegentlich als Monosubstanz, meist aber in Ergänzung der Analgetika, effektiv sind. Ihre Wirkung erklärt sich durch Modulation der nozizeptiven Afferenzen und/oder Interferenz mit den absteigenden antinozizeptiven Bahnen. Häufig haben die Medikamente keine Zulassung für die Schmerztherapie, sodass ihre Anwendung im Rahmen der therapeutischen Freiheit in der Verantwortung des verordnenden Arztes liegt [Kloke 2005] (Tabelle 3).

Fazit

Der angemessenen Behandlung von Schmerzen kommt für die Lebensqualität, u. U. sogar für die Lebenserwartung entscheidende Bedeutung zu. Durch die Einführung von retardierten Opioiden sind neurochirurgische Operationen so gut wie gar nicht und anästhesiologische Verfahren nur selten (1%) indiziert. Unter Ausnutzung des WHO-Schemas, unter Berücksichtigung des Grundsatzes „by mouth, by time, by the ladder“ und unter profunder Kenntnis von Pharakinetik und Pathophysiologie ist in mehr als 90% der Fälle eine zufriedenstellende nicht-invasive Schmerz palliation zu erzielen; Voraussetzung hierfür ist eine sorgfältige Anamnese einschließlich psychosozialer Situationen und eine ebensolche körperliche Untersuchung.

Literatur:

1. World Health Organisation. Cancer Pain Relief WHO Publishing Geneve, 1sten 1986.
2. World Health Organisation. Cancer Pain Relief WHO Publishing Geneve 2nd en 1996.
3. Grond S et al. Validation of the World Health Organisation guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Sympt Manag 1991; 6: 411–2.
4. Zech D et al. Validation of World Health Organisation guidelines cancer pain relief. Pain 1995; 63: 65–76.
5. Expert Working Group of EAPC. Morphine in cancer pain: modes of administration. Br Med J 1996; 312: 823–82.
6. Expert Working Group of EAPC. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendation Br J Cancer 2001; 84: 587–93.
7. World Health Organisation. Cancer pain release appraising the Who Analgesic Ladder on its 20th anniversary Geneve, WHO 2006.
8. Marinangeli F et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004; 27: 409–16.
9. Mercadante S et al. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naïve cancer patients with pain. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 76–81.
10. Eisenberg E et al. Efficacy and safety of non-steroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol 1994; 12: 2756–65
11. Kloke M. Medikamentöse Therapie tumorbedingter Schmerzen. Onkologe 2005; 11: 392–8

Autoren:

Dr. Marianne Kloke, Essen
Dr. Maria Piribauer, Essen
Dr. Susanne Stevens, Essen

Korrespondierende Autorin:

Dr. Maria Piribauer
Zentrum für Palliativmedizin
Kliniken Essen Mitte
Henricistr. 92
45136 Esssen
E-Mail: m.piribauer@kliniken-essen-
mitte.de

Für den Arbeitskreis

Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.onkosupport.de

Termine zum Thema Supportivtherapie

20.01.2007 in Berlin

„Spätfolgen der kurativen onkologischen Therapie“

Workshop der „AG Nebenwirkungen/ Supportivtherapie“ der DEGRO
www.onkosupport.de

24.–25.02.2007 in Düsseldorf

2. Offene Krebskonferenz

Forum für Krebspatienten, ihre Angehörigen, Gesunde und Interessierte
www.krebskonferenz.de

28.–30. 06.2007 in St Gallen, Schweiz

MASCC/ISO 20th International Supportive Care Symposium

www.mascc.org/content/68.html